

Je früher, desto besser

Einsatz von Glitazonen: Erfahrungen aus der Praxis

Mit den beiden Thiazolidindionen (Synonym: Glitazone) Pioglitazon und Rosiglitazon wurde in Deutschland im Jahr 2000 eine neue Substanzklasse für die orale Behandlung des Typ-2-Diabetes eingeführt. Merkmal der Glitazone ist die gezielte Beeinflussung der Insulinresistenz, womit der Therapie des Typ-2-Diabetes erstmals ein pathophysiologisch orientierter Ansatz zur Verfügung steht. Mittlerweile liegen für beide Substanzen weltweit Therapieerfahrungen mit mehr als 4 Millionen Patienten und knapp 2 Millionen Patientenjahren vor.

Als diabetologische Schwerpunktpraxis haben wir seit der Markteinführung im Jahr 2000 zunehmend auch Glitazone in unsere Therapiestrategie aufgenommen. Im folgenden berichten wir über unsere ersten Erfahrungen mit dem Einsatz von Pioglitazon und Rosiglitazon bei insgesamt 85 Patienten.

Ein neuer Ansatz: Insulinresistenz

Ende der 80iger Jahre wurde schlüssig nachgewiesen, dass das wesentliche Problem des Typ-2-Diabetes primär nicht der Insulinmangel ist. Im Gegenteil finden sich bei der Erkrankung zunächst sogar überhöhte Insulin-Spiegel. Allerdings kann das Insulin seine Wirkung an den Zielgeweben nicht mehr richtig entfalten – die Körperzellen ignorieren das Insulin-Signal, der Betroffene ist insulinresistent. Insulinresistenz ist nach heutiger Erkenntnis eine der wesentlichen pathophysiologischen Grundlagen des Typ-2-Diabetes. Allerdings führt die Insulin-Unempfindlichkeit der Zielgewebe nicht nur zu Störungen des Glukosestoffwechsels: Insulinresistenz steht im Mittelpunkt einer komplexen Stoffwechselstörung – dem sogenannten Insulinresistenz-Syndrom [13]. Dieses umfasst neben der Hyperglykämie eine Vielzahl weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (s. Abb. 1 a+b) wie z. B. Stammfettsucht, Bluthochdruck, Störungen der Gefäßfunktion, Fettstoffwechsel- und Gerinnungsstörungen [1, 4, 11]. Insulinresistenz gilt damit quasi als Schrittmacher für das ‚internistische Polytrauma‘ Typ-2-Diabetes, das bei ca. 80% der Betroffenen zum Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Da Insulinresistenz und die hiermit verknüpften kardiovaskulären Risikofaktoren meist schon Jahre vor Manifestation der Erkrankung vorliegen, verwundert es nicht, dass mehr als 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ‚Typ-2-Diabetes‘ bereits von einer Herz-Kreislauf-Erkrankung betroffen sind [10].

Abbildung 1a: Manifestation der Insulinresistenz – Stoffwechselstörungen

Abbildung 1b: Manifestation der Insulinresistenz – Klinik

„...Insulinresistenz gilt als Schrittmacher für das ‚internistische Polytrauma‘ Typ-2-Diabetes...“

Glitazone sind bekannt als erste Substanzklasse, die Insulinresistenz medikamentös gezielt beeinflusst und damit die Zielzellen für Insulin wieder sensibler macht. Vermittelt werden die Glitazon-Effekte über den sogenannten PPAR γ -Rezeptor (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ). Dieser gehört zur Gruppe der Kernrezeptoren und reguliert die Expression von Proteinen, die eine zentrale Rolle bei der Steuerung von Glukose- und Lipidstoffwechsel spielen [7].

Glitazone: Für wen?

Von August 2000 bis November 2001 wurden in unserer Praxis 85 Typ-2-Diabetiker (42 Frauen und 43 Männer) mit einem Glitazon behandelt. Hiervon erhielten 55 Patienten Pioglitazon (1 x täglich 30 mg) und 30 Betroffene Rosiglitazon (4-8 mg täglich). Die durchschnittliche Therapiedauer betrug in diesem Zeitraum 5,5 Monate (Pioglitazon) bzw. 8,6 Monate (Rosiglitazon). Bei der im Mittel längeren Therapiedauer unter Rosiglitazon ist zu berücksichtigen, dass Pioglitazon erst ab November 2000 auf dem deutschen Markt erhältlich war.

Die Entscheidung für eine Glitazontherapie haben wir unter Berücksichtigung folgender Kriterien getroffen:

- Es ist für uns ein wichtiges Ziel, die meist noch jüngeren Patienten möglichst in der ‚frühen‘ Diabetes-Phase – d. h. in der Phase des Hyperinsulinismus – einer geeigneten Therapie zuzuführen. Nach ausgereizter Ernährungsumstellung und Bewegungsanleitung halten wir in dieser Phase vor allem Glitazone für eine geeignete Therapieoption, da diese Substanzgruppe Insulinresistenz vermindert und die überhöhten Insulinspiegel senkt. Der relativ frühe Einsatz von Pioglitazon und Rosiglitazon spiegelt sich im Altersdurchschnitt unserer 85 Patienten wider: Dieser ist mit 56,0 Jahren eher niedrig im Vergleich zur Gesamtgruppe der Typ-2-Diabetiker.
- Übergewicht war für uns ein weiteres Kriterium für den Einsatz von Glitazonen, da insbesondere die abdominelle Adipositas sehr eng mit Insulinresistenz verknüpft ist [9, 12].

„...Besonders geeignet für eine Glitazon-Therapie: Jüngere, übergewichtige Typ-2-Diabetiker (vor allem stammbetonte Adipositas), bei denen Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie ausgereizt sind...“

Angewendet wurden die Glitazone in erster Linie in Kombination mit Metformin, aber auch zusammen mit Sulfonylharnstoffen.

Einfluss auf die Blutzucker-Einstellung

Der HbA_{1c}-Mittelwert lag zu Therapiebeginn in beiden Glitazon-Gruppen bei 7,2%. Unter der Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon konnte das HbA_{1c} um im Mittel weitere -1,0% bzw. -0,7% abgesenkt werden. Der mittlere Abfall des Nüchternblutzuckers betrug in beiden Gruppen -26,9 mg/dl (Ausgangs-Mittelwert zu Therapiebeginn: 150,6 mg/dl).

Natürlich ist zu beachten, dass es sich bei den Mittelwerten um eine theoretische Größe handelt. Tatsächlich betrug die im Einzelfall maximal erreichte HbA_{1c}-Senkung -4,5% (unter Pioglitazon 30 mg; der HbA_{1c}-Ausgangswert lag hier bei 10,4%). Auf der anderen Seite musste bei 3 von 85 Patienten die Glitazon-Therapie abgebrochen werden, da in diesen Fällen keine relevante HbA_{1c}-Absenkung erzielt werden konnte (sogenannte ‚Therapieversager‘). Insgesamt haben wir in 75% (Pioglitazon) bzw. 72% (Rosiglitazon) aller Fälle mit der Glitazon-Behandlung einen deutlichen HbA_{1c}-Abfall und bei 84% (Pioglitazon) bzw. 82% (Rosiglitazon) der Betroffenen eine klinisch relevante Verbesserung der Nüchtern-Blutzucker-Werte erreicht.

Bei 17 Patienten wurde zusätzlich die Veränderung der postprandialen Blutzuckerwerte kontrolliert. Hier zeigten sogar alle (= 100%) Pioglitazon-Patienten und 86% der Rosiglitazon-Behandelten eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung.

Sowohl die Therapie mit Pioglitazon als auch die Behandlung mit Rosiglitazon wurde von unseren Patienten gut vertragen. Lediglich in einem Fall haben wir Unterschenkel-Ödeme beobachtet, die jedoch durch den Einsatz eines Diuretikums gut kompensiert werden konnten. Eine Patientin klagte über Übelkeit. Bei einer anderen Typ-2-Diabetikerin mit Gewichtszunahme und (zunächst) Verdacht auf Herzinsuffizienz stellte sich bis dahin unerkanntes Asthma als Ursache der Beschwerden heraus. Ein weiterer Patient unterbrach die Glitazon-Einnahme aufgrund eines Krankenhausaufenthaltes (Herzinfarkt bei absoluter Arrhythmie).

Weniger als 50% der Patienten nahmen unter der Glitazon-Behandlung an Gewicht zu. Die restlichen Typ-2-Diabetiker konnten ihr Gewicht halten oder sogar leicht reduzieren. Wurden

die Daten aller Glitazon-behandelten Patienten zugrunde gelegt, ergab sich im Mittel eine leichte Gewichtsabnahme von - 0,8 kg.

Vor dem Einsatz eines Glitazons wurden routinemäßig die Leberwerte der Betroffenen bestimmt. Weitere Kontrollen erfolgten 1 Monat nach Therapiebeginn und später alle 3 Monate. Transaminasen-Erhöhungen oder andere pathologische Abweichungen haben wir bei keinem unserer Patienten festgestellt. Stattdessen fiel bei einigen Typ-2-Diabetikern eine tendenzielle Senkung der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) auf, insbesondere wenn erhöhte Ausgangswerte vorlagen (z. B. als Indiz für eine Leberverfettung). Möglicherweise deuten diese Befunde auf eine Abnahme der hepatischen Fettspeicher unter Glitazonen hin, bei verbesserter Insulinempfindlichkeit der Zielzellen [14].

Schutz der Betazelle: Überhöhte Insulinspiegel senken

Um die Insulinresistenz zu kompensieren, schüttet die Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin aus. Es ist anzunehmen, dass diese unphysiologisch hohe Insulinproduktion über viele Jahre die Betazellen belastet und schließlich in einen ‚Erschöpfungszustand‘ der Insulinproduzierenden Zellen mündet. Ein indirektes Maß für die körpereigene Insulinproduktion ist das C-Peptid, das bei der Umwandlung vom Proinsulin zum Insulin abgespalten wird. Erhöhte C-Peptidwerte – und damit erhöhte Insulinspiegel – weisen auf eine ausgeprägte Insulinresistenz hin.

Insgesamt haben wir 48 unserer 85 Glitazon-Patienten zu Therapiebeginn auf erhöhte C-Peptid-Werte getestet: Der Ausgangswert lag hier im Mittel bei 5,8 ng/ml (Referenzbereich: 0,7-3 ng/ml). Während der Glitazon-Therapie wurde C-Peptid noch einmal bei 12 Patienten bestimmt: 88,9% (Pioglitazon) bzw. 66,7% (Rosiglitazon) der Betroffenen zeigten eine deutliche Abnahme der C-Peptidwerte als Ausdruck der verbesserten Insulinsensitivität. Das Absenken der C-Peptid- bzw. Insulinspiegel lässt hoffen, dass Glitazone auch der ständigen ‚Überlastung‘ der Bauchspeicheldrüse entgegenwirken und so möglicherweise den progredienten Betazellverlust beim Typ-2-Diabetes verlangsamen.

Typ-2-Diabetes – eine Fettstoffwechselstörung?

Das Fettgewebe – und hier vor allem das abdominelle Fett – spielt als endokrines Organ eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression von Insulinresistenz. So schüttet das Fettgewebe verschiedene Signalstoffe aus (z. B. TNF- α und PAI-1), welche die Unempfindlichkeit der Zielzellen für Insulin noch weiter verstärken. Außerdem gelangen vermehrt freie Fettsäuren aus dem (abdominellen) Fettgewebe in die Blutbahn und von dort zur Leber, wo sie zur Synthese triglyzeridreicher Lipoproteine (z. B. Small Dense LDL) genutzt werden. Triglyzeridreiche Lipoproteine werden verzögert abgebaut, zirkulieren daher

länger im Plasma und tragen so verstärkt zur Gefäßschädigung bei. Der Abbau des gefäßprotektiven HDL-Cholesterins findet hingegen beschleunigt statt.

Tatsächlich zeigen ca. 2/3 aller Typ-2-Diabetiker neben der Hyperglykämie auch eine Fettstoffwechselstörung [5]. Die kürzlich veröffentlichte finnische Botnia-Studie ergab, dass Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern 3 x häufiger die Konstellation ‚niedriges HDL – hohe Triglyzeride‘ aufweisen [6]. Auch das LDL-Cholesterin ist bei Typ-2-Diabetikern oft erhöht, allerdings nicht häufiger als bei Nicht-Diabetikern.

Bis November 2001 lagen uns von insgesamt 68 Glitazon-Patienten auch die Verläufe des Lipidprofils vor: Mehr als die Hälfte der Typ-2-Diabetiker zeigten unter der Glitazon-Einnahme nicht nur eine Veränderung des Glukosestoffwechsels, sondern auch eine Verbesserung der Werte für Triglyzeride (Pioglitazon), HDL-Cholesterin (Pioglitazon, Rosiglitazon), LDL-Cholesterin (Pioglitazon) und/oder Gesamt-Cholesterin (Pioglitazon). Die Anzahl der Patienten mit Zu-/Abnahme der entsprechenden Lipidwerte sowie die prozentuale Zu-/Abnahme einzelner Parameter unter Pioglitazon und Rosiglitazon zeigen Tabelle 1 und Abbildung 2.

Tabelle 1: Veränderung der Lipidwerte unter einer Glitazon-Therapie

Abbildung 2: Einfluss von Glitazonen auf das Lipidprofil bei Typ-2-Diabetikern

Die Verbesserung des beim Typ-2-Diabetes häufig gestörten Lipidprofils geht unumstritten auch mit einer Abnahme des atherogenen Risikos einher [8, 15]. Der positive Effekt von Glitazonen auf die Lipidwerte (insbesondere unter Pioglitazon) ist somit ein wichtiger zusätzlicher Nutzen, den wir in der täglichen Praxis bei der Behandlung des komplexen (!) Krankheitsbildes ‚Typ-2-Diabetes‘ berücksichtigen sollten.

... weg vom „gluko-zentrischen“ Denken

Unsere bisherigen Praxis-Erfahrungen mit Glitazonen sind insgesamt positiv – sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch unter Verträglichkeitsaspekten. Um eine möglichst hohe Ansprechrate zu gewährleisten, ist es aus unserer Sicht jedoch erforderlich, die potentiellen Patienten für eine Glitazon-Therapie sorgfältig auszuwählen. Gute Erfahrungen haben wir z. B. mit dem Einsatz von Glitazonen bei jüngeren, übergewichtigen (vor allem stammbetonte Adipositas) Typ-2-Diabetikern gemacht, die mit Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie allein nicht adäquat einzustellen waren. Hier konnten wir beachtliche Erfolge mit einer kombinierten Glitazon-Metformin-Therapie erzielen. An dieser Stelle sei noch anzumerken, dass wir interessanterweise bei ca. der Hälfte unserer Glitazon-Patienten

eine leichte Abnahme sowohl der systolischen (im Mittel um -6,2 mmHg) als auch der diastolischen Blutdruckwerte (im Mittel um -3,1 mmHg) beobachtet haben.

„...Wir dürfen nicht nur Blutzucker-Kosmetik betreiben, sondern müssen den Typ-2-Diabetes als komplexes (!) Krankheitsbild behandeln...“

Der Einsatz eines Glitazons ist für uns unter mehreren Gesichtspunkten interessant:

Ca. 80% aller Typ-2-Diabetiker versterben frühzeitig an Gefäßkomplikationen, deren Grundlage der beschleunigt verlaufende Atheroskleroseprozess ist. Die alleinige Kontrolle der Hyperglykämie hat jedoch nur sehr begrenzt Einfluss auf die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Patientengruppe – dies zeigen auch die Ergebnisse der UKPDS-Studie [16]. Die Diabetes-Forschung der letzten 20 Jahre hat klar aufgedeckt, dass neben der Hyperglykämie noch eine Vielzahl weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren eng mit dem Typ-2-Diabetes verknüpft sind. Als Klammer wird die Insulinresistenz gesehen [13], die maßgeblich am hohen Erkrankungs- und Sterblichkeits-Risiko von Typ-2-Diabetikern beteiligt ist [3]. Die Konsequenz für die Praxis liegt auf der Hand: Insulinresistenz und assoziierte Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck müssen stärker in die Therapiestrategie des Typ-2-Diabetes einbezogen werden. Mit den Glitazonen haben wir eine Therapieoption an der Hand, die eine gezielte Verbesserung der Insulinsensitivität ermöglicht und darüber hinaus weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren – wie z. B. die diabetische Dyslipidämie – positiv beeinflusst.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sigrun Jung

Fachärztin für Allgemeinmedizin, Psychotherapie, Diabetologin (DDG)

Schulstraße 4-6

55469 Simmern

Tel. 06761 / 95450

Fax 06761 / 95455

Tabelle 1: Veränderung der Lipidwerte unter einer Glitazon-Therapie

n = 68	Anteil Patienten (%)						
	Zunahme Υ		Abnahme β		Unverändert \hat{U}		
	PIO	ROSI	PIO	ROSI	PIO	ROSI	
Gesamt-Cholesterin	32,6	64,0	65,1	36,0	2,3	0,0	
LDL-Cholesterin	35,7	58,3	64,3	41,7	0,0	0,0	
HDL-Cholesterin	76,7	56,0	16,3	32,0	7,0	12,0	
Triglyzeride	26,2	58,3	73,8	41,7	0,0	0,0	
PIO = Pioglitazon			ROSI = Rosiglitazon				

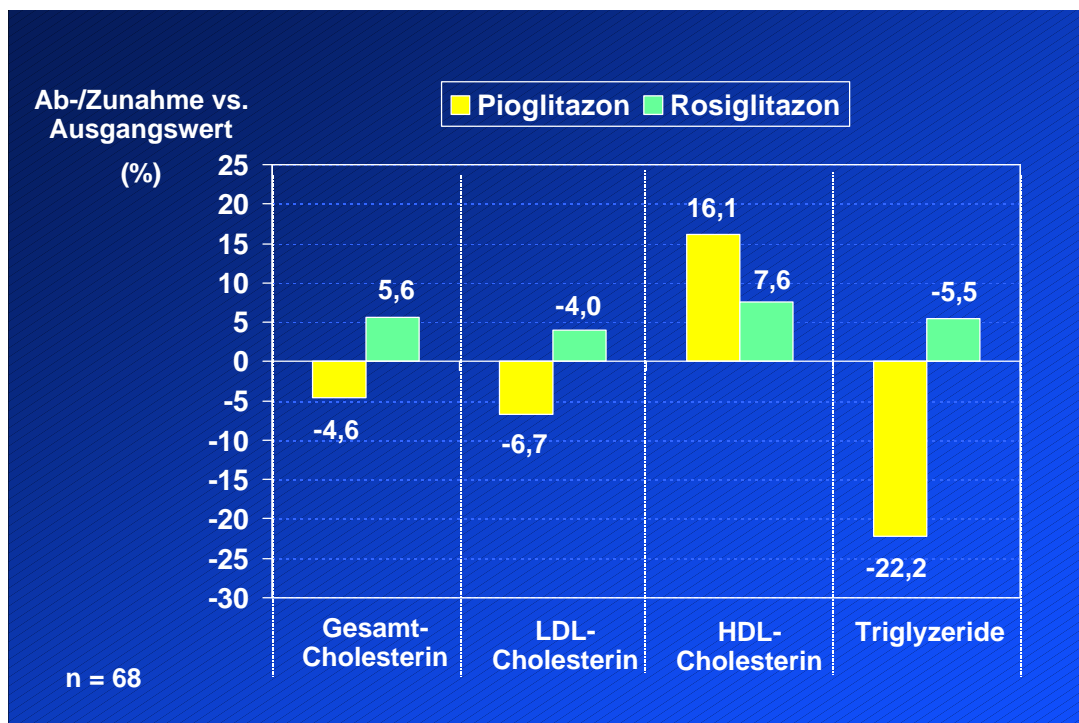
Abbildung 1a: Manifestation der Insulinresistenz – Stoffwechselstörungen



Abbildung 1b: Manifestation der Insulinresistenz – Klinik



Abbildung 2: Einfluss von Glitazonen auf das Lipidprofil bei Typ-2-Diabetikern



Literatur

1. Bonora E (2000) Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *International Journal of Obesity* 24 (Suppl 2): S32-S35
2. Buse JB (2000) Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: U.S. clinical experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108 (Suppl 2): S250-S255
3. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM (2001) Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 86 (8): 3574-3578
4. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF (1999) Insulin sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 22: 562-568
5. Hanefeld M (1991) Five-year incidence of coronary heart disease related to major risk factors and metabolic control in newly-diagnosed non-insulin-dependent diabetes. The Diabetes Intervention Study (DIS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1: 135-140
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L (2001) Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 24: 683 – 689
7. Janka HU (2001) Glitazone. Profil einer neuen Substanzklasse. *Internist* 42: 587-596
8. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (2001) Low Triglycerides – High High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Ischemic Heart Disease. *Arch Intern Med* 161: 361-366
9. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L (1984) Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Brit Med J* 289: 1257-1261
10. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M (1973) Clinical features of unrecognized myocardial infarction: Silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 32: 1-7
11. Mykkänen L, Haffner SM, Ronnemaa T (1997) Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular risk factors. *Am J Epidemiol* 146: 315-321
12. Ohlson LO, Larsson B, Sydsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G (1985) The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. *Diabetes* 34: 1055-1058
13. Reaven GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607

14. Repetto EM, Geloneze-Neto B, Pareja JC et al. (2000) Gamma-Glutamyltransferase is related to insulin resistance independently of body mass index. *Diabetes* 49: 1456
15. Steinberg D, Witztum JL (1990) Lipoproteins and atherogenesis: Current concepts. *JAMA* 264: 3047-3052
16. UKPDS-Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study. *Lancet* 352: 837-853